

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-290633

(43)Date of publication of application : 17.10.2000

51)Int.Cl. C09J189/00  
A61L 24/00  
C09J105/08

21)Application number : 11-100154

(71)Applicant : TOYOBO CO LTD

22)Date of filing : 07.04.1999

(72)Inventor : MORITA YASUNOBU  
MURAYAMA TAKESHI

## 54) ADHESIVE FOR ORGANISM TISSUE

### 57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an adhesive for organism tissue which has a good adhesive strength and high safety, by adding a water-soluble chitin derivative to gelatin as a paste component.

**SOLUTION:** This adhesive for organism tissues comprises (A) a paste agent containing (i) a collagen protein partial hydrolyzate (preferably gelatin soluble in  $\leq 80^{\circ}$  C hot water) and (ii) a water-soluble chitin derivative (preferably chitosan or carboxymethylchitin having an acetylation degree of about 45 to about 55%) as main components and (B) a cross-linking agent containing a difunctional to multi-functional aldehyde (preferably a dialdehyde selected from the group consisting of glyoxal, succinaldehyde, glutaraldehyde and malealdehyde) as a main component. The adhesive is preferably used as a kit comprising the first pack charged with the component i and the component ii as main components and the second pack charged with the component iii as a main component.

## LEGAL STATUS

Date of request for examination]

Date of sending the examiner's decision of rejection]

Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

Date of final disposal for application]

Patent number]

Date of registration]

Number of appeal against examiner's decision of rejection]

Date of requesting appeal against examiner's

55

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-290633  
(P2000-290633A)

(43) 公開日 平成12年10月17日 (2000. 10. 17)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 9 J 189/00		C 0 9 J 189/00	4 C 0 8 1
A 6 1 L 24/00		A 6 1 L 25/00	A 4 J 0 4 0
C 0 9 J 105/08		C 0 9 J 105/08	

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平11-100154

(22) 出願日 平成11年4月7日 (1999. 4. 7)

(71) 出願人 000003160  
東洋紡績株式会社  
大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

(72) 発明者 森田 泰信  
大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社内

(72) 発明者 村山 健  
大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体組織用接着剤

(57) 【要約】

【課題】 接着強度が良好で且つ安全性のより高い生体組織用接着剤を提供する。

【解決手段】 コラーゲン蛋白部分加水分解物質及び水溶性キチン誘導体を主成分とする糊剤と2官能性乃至多官能性アルデヒドを主成分とする架橋剤とからなる生体組織用接着剤。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 コラーゲン蛋白部分加水分解物質及び水溶性キチン誘導体を主成分とする糊剤と2官能性乃至多官能性アルデヒドを主成分とする架橋剤とからなる生体組織用接着剤。

【請求項2】 前記コラーゲン蛋白部分加水分解物質が80℃以下の温水に可溶なゼラチンである請求項1記載の生体組織用接着剤。

【請求項3】 前記水溶性キチン誘導体がアセチル化率が約45%乃至約55%の範囲にあるキトサン又はカルボキシメチルキチンである請求項1又は2記載の生体組織用接着剤。

【請求項4】 前記2官能性乃至多官能性アルデヒドがグリオキサル、スクシナルデヒド、グルタルアルデヒド、マレアルデヒドからなる群から選ばれたジアルデヒドである請求項1乃至3のいずれかに記載の生体組織用接着剤。

【請求項5】 コラーゲン蛋白部分加水分解物質及び水溶性キチン誘導体を主成分として充填した第1の容器と2官能性乃至多官能性アルデヒドを主成分として充填した第2の容器とからなる生体組織用接着剤キット。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【発明の属する技術分野】 本発明は生体組織用接着剤に関するものである。より詳細には、コラーゲン蛋白部分加水分解物質を主成分とする糊成分及び2官能性乃至多官能性アルデヒド類を主成分とする架橋剤とからなる止血性能及び接着性能に優れ、生体吸収性で且つ優れた安全性を有する生体組織用接着剤に関するものである。

**【0002】**

【従来の技術】 生体組織用接着剤として従来から種々の接着剤が提案され、この内シアノアクリレート系、フィブリン糊並びにゼラチン-レゾルシン-2官能性アルデヒド系が実際の臨床場で用いられている。

**【0003】**

【発明が解決しようとする課題】 従来から臨床場で用いられている組織用接着剤の特徴を挙げると、まずシアノアクリレート系は接着速度と接着強度は良好であるが、接着面に柔軟性が失われていることと生体内での分解により安全性に好ましくない物質が生成される恐れのあることが大きな問題点とされてる。フィブリン糊に関しては、生体由来の物質である為、生体内分解による生成物は安全性の点で問題がないと考えられるが、接着強度が乏しいこと、更に生体由来物質によるウイルス感染の危険性も無視できないことなどの問題点がある。またゼラチン-レゾルシン-2官能性アルデヒド系においては、接着強度については満足されるものであるが、架橋剤のアルデヒド類として毒性の高いホルムアルデヒドが用いられていること並びに未反応物が生体組織に悪影響を及ぼす恐れのあるレゾルシンを用いていることにより

緊急を要する治療にのみその使用が限られている。よって、接着強度が良好で且つ安全性のより高い生体組織用接着剤の開発が多くの臨床場で待ち望まれている。

**【0004】**

【課題を解決するための手段】 本発明は以下のものである。

① コラーゲン蛋白部分加水分解物質及び水溶性キチン誘導体を主成分とする糊剤と2官能性乃至多官能性アルデヒドを主成分とする架橋剤とからなる生体組織用接着剤。

② 前記コラーゲン蛋白部分加水分解物質が80℃以下の温水に可溶なゼラチンである上記①記載の生体組織用接着剤。

③ 前記水溶性キチン誘導体がアセチル化率が約45%乃至約55%の範囲にあるキトサン又はカルボキシメチルキチンである上記①又は②記載の生体組織用接着剤。

④ 前記2官能性乃至多官能性アルデヒドがグリオキサル、スクシナルデヒド、グルタルアルデヒド、マレアルデヒドからなる群から選ばれたジアルデヒドである上記①乃至③のいずれかに記載の生体組織用接着剤。

⑤ コラーゲン蛋白部分加水分解物質及び水溶性キチン誘導体を主成分として充填した第1の容器と2官能性乃至多官能性アルデヒドを主成分として充填した第2の容器とからなる生体組織用接着剤キット。

【0005】 本発明によれば、糊剤成分としてゼラチンに水溶性キチン誘導体を加えることにより、ゼラチン単独では得られなかった接着強度が実現され、しかもゼラチンの使用量も大幅に減じられることにより少ない糊剤量で高い接着性が得られる。このことにより生体に対する異物の量を低減でき、創部の回復が良好となるものと期待される。また、架橋剤の2官能性乃至多官能性アルデヒド類としては、毒性の高いホルムアルデヒドの使用を避け、従来から心臓血管外科領域などで用いられているグルタルアルデヒドやグリオキサル等を主として使用する。

【0006】 本発明の糊剤の主成分の一つであるコラーゲン蛋白部分加水分解物質としてはゼラチンが好適に用いられ、それは公知の製造法により製造されるものであり、通常重量平均分子量が10,000乃至70,000程度で、且つ少なくとも温水に可溶なものである。更に、原料の由来が明確であること、即ち狂牛病病原体に汚染されていないものであることが必須である。

【0007】 本発明の糊剤のもう一方の主成分である水溶性キチン誘導体としては、公知の方法で部分脱アセチル化されたキチンもしくは部分アセチル化されたキトサンで、そのアセチル化率が約45%乃至約55%のものが好ましい。また、部分脱アセチル化カルボキシメチルキチンも好適に使用される。

【0008】 本発明で用いられる架橋剤成分としては、2官能性乃至多官能性アルデヒド類、即ちグリオキサー

ル、スクシナルデヒド、グルタルアルデヒド、及びマレアルデヒドからなる群から選ばれたジアルデヒド、更に天然物由来の多官能性アルデヒド、例えばデキストランジアルデヒド、m-periodate により酸化された糖類、Genipin なども毒性の低い架橋剤として用いることができる。

【0009】本発明では糊剤の主成分としてゼラチン及び水溶性キチン誘導体を用いるが、その水溶液中での濃度は、ゼラチンが好ましくは約5～50重量%、更に好ましくは10～30重量%、水溶性キチン誘導体が好ましくは約0.1～約10重量%、更に好ましくは約0.3～約5重量%の範囲である。

【0010】また、本発明における2官能性乃至多官能性アルデヒドは、好ましくは約1～約20重量%の範囲の水溶液で使用される。

【0011】本発明の生体組織用接着剤は、ゼラチン及び水溶性キチン誘導体を主成分とする糊剤水溶液を無菌下に調製し無菌下に容器に充填するか、予め容器に糊剤水溶液を充填した後それを滅菌処理することにより糊剤を調製し、1種もしくは2種以上の2官能性乃至多官能性アルデヒドの水溶液を無菌下に調製し、無菌下に容器に充填するか、予め容器にアルデヒドの水溶液を充填した後それを滅菌処理することにより架橋剤を調製する。

【0012】実際の生体組織の接着に際しては、公知の接着剤と同様に生体組織に糊剤を塗布した後、架橋剤を加え、接着部を押圧し硬化させる。架橋剤の濃度並びに糊剤に対する添加量に関しては、使用される糊剤の組成や濃度により異なるが、十分な硬化が約1分乃至約5分程度で達成されるよう調整されることが望ましい。

【0013】本発明において、糊剤及び架橋剤はバイアル瓶もしくは注射筒に充填され、必要に応じて脱酸素剤等を同封し、酸素を透過せしめない包装材で包装される。

#### 【0014】

【実施例】以下実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。

【0015】〔実施例1〕食品用ゼラチン20重量部及びアセチル化率50%のキトサン（商品名：コーヨーキトサン DAC-50）0.5重量部を注射用蒸留水79.5重量部に溶解し糊剤溶液を調製した（糊剤Aとする）。別途、グルタルアルデヒドをそれぞれ10重量%、5重量%、及び2.5重量%含む水溶液を調製し架橋剤溶液を得た。

【0016】〔実施例2〕食品用ゼラチン30重量%及びアセチル化率50%のキトサン（商品名：コーヨーキトサンDAC-50）1重量部を注射用蒸留水69重量部に溶解し糊剤溶液を調製した（糊剤Bとする）。

【0017】〔実施例3〕食品用ゼラチン25重量部及び部分脱アセチル化カルボキシメチルキチン（商品名：コーヨーCMキチン）5重量部を注射用蒸留水70重量部に溶解し糊剤溶液を調製した（糊剤Cとする）。

【0018】〔比較例1〕食品用ゼラチン40重量部を注射用蒸留水60重量部に溶解しゼラチン単独の糊剤溶液を調製した（糊剤Dとする）。

【0019】〔接着強度試験〕市販の牛心膜パッチ（商品名：ティッシュガード）を幅1cm×長さ5cmに切り接着強度試験用材料とした。試験片表面の水分をろ紙にて出来る限り除去し実施例1～3で調製した糊剤を片方端1cmに0.1g塗布した後、そこへ実施例1で調製した所定濃度の架橋剤10 $\mu$ lを添加し、直ちに別の接着片を接着面が1cmとなるように貼り合わせ、接着面に100gの分銅を置き2分間押圧後分銅を除き、引き続き3分間放置後引張り試験（試験機：TOYO BALDWIN製TENSILON RTM 100、引張り速度：3cm/min）を行った。結果を表1に示す。

#### 【0020】

【表1】

引張り試験結果

試験番号	糊 剤	架橋剤濃度	引張強度 (g/cm )
1	A	2.5 重量%	850
2	A	5.0 重量%	800
3	A	10.0重量%	950
4	B	5.0 重量%	1,200
5	B	2.5 重量%	850
6	C	5.0 重量%	660
7	C	10.0重量%	750
8	D	2.5 重量%	450
9	D	5.0 重量%	350
10	D	10.0重量%	330
11	既存フィブリン糊		200

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C081 AC04 BA11 BB04 CC05 CD091  
CD121 CD151 CE08 DA15  
DC12  
4J040 BA141 BA142 BA161 BA162  
HB17 JA02 JA13 JB11 KA16  
LA06 LA11 MA14 NA02